成長與感恩

謝明村
中國醫藥大學

成 長、為 人、處 事

吃人一口，還人一斗。

感恩、惜福、 報答。

大阪城的故事(等的哲學)

- 鳥兒不叫：
  1. 以武力強迫牠叫------------織田信長
  2. 想辦法讓牠叫--------------豐臣秀吉
  3. 坐在一旁耐心等牠叫--------德川家康

經 典 讀 本

- 三字經:人之初，性本善

  性相近，習相遠
- 弟子規:弟子規，聖人訓

  首孝弟，次謹信

經 典 讀 本

- 昔時賢文：　昔時賢文，勸汝諸君，

宜乎靜坐，仔細評論。

海枯終見底，人死不之心。

酒逢知己飲，詩向會人吟。

相識滿天下，知心能幾人。

經 典 讀 本

昔時賢文：莫信直中直，須防仁不仁；

山中有直樹，世上無直人。

自根枝無葉，莫怨太陽偏。

小學:莊義仁老師

替我繳報名費報考彰化中學初中部.

(報名費1元5角)

初中：李驥民老師

三國演義卷頭語 楊慎詞

滾滾長江東逝水，浪花淘盡英雄，

是非成敗轉頭空，青山依舊在，

幾度夕陽紅。

白髮漁樵江渚上，慣看秋月春風，

一壺濁酒喜相逢，古今多少事，

都付笑談中。

高中：蔡長啟老師

鼓勵終生運動

厚黑學：李宗吾

喜怒哀樂皆不發，謂之厚

發而無顧忌，謂之黑

鋸箭法

補鍋法

大學:周邦道院長

- 行到水窮處，坐看雲起時
- **插秧詩：**

  手把青秧插滿田，
  低頭便見水中天；
  六根清淨方為道，
  退步原來是向前。

- **破窯賦　宋· 呂蒙正**

  蜈蚣百足行不及蛇，

  家雞翅大飛不及鳥，

  馬有千里之程，非人不能自往。

  地不得時草木不長，

  水不得時風浪不平，

  人不得時利運不通。

老子 無私之心章

天長地久

天地所以能長且久者

以其不自生

故能長生

老子 上善若水章

上善若水，

水善利萬物而不爭，

處眾人之所惡，

故幾於道。

老子 盡己章

知人者智，

自知者明，

勝人者有力，

自勝者強。

老子 治大國章

治大國若烹小鮮，

以道蒞天下，

其鬼不神。

老子 輔物章

合抱之木，生於毫末；

九層之臺，起於累土；

千里之行，始於足下。

大學： 房殿華教授

- 不在其位不謀其政
- 自己不能當領袖要擁護別人

碩士:那琦教授:啟蒙研究中藥

博士:溜谷健教授:中藥現代化

中藥智能增進劑有效性之研究

謝明村

中國醫藥大學 中國藥學研究所

前言

一.隨著人口老化，失智症(dementia)患者逐年增加。主要是智能障礙，即記憶力、定向力、判斷力、計算力、思考力、注意力及語言等認知功能障礙；同時出現行為及個性改變，妄想或幻覺等症狀。

前言

二. 已開發治療失智症西藥：

1. Tacrine：可逆性乙醯膽鹼酶抑制劑，半衰期短，有三分之一的病人會產生肝毒性。
2. Donepezil：半衰期較長，無明顯肝毒性，但有噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痙攣等副作用。
3. Rivastigmine：可抑制乙醯膽鹼酶及butyrylcholinesterase, 經由腎臟代謝，藥物相互作用少，但副作用與 Donepezil類似。

前言

4. Galantamine：除抑制乙醯膽鹼酶外，對神經節前nicotinic receptor有調節作用。但副作用亦與Donepezil類似。

5. Memantine為非競爭性N-Methyl-D-aspartate (NMDA)接受器拮抗劑。

三.以上西藥除有副作用外，尚有心跳慢、血壓低、無法排尿等，且療效不佳。因此有許多學者探討中藥智能增進劑之開發與研究。

智能障礙之病因

- 癡呆症
- 巴金森氏症
- 腦血管病變
- 糖尿病
  - 造成神經病變及神經傳導變慢，降低神經可塑性，引發智能障礙

癡呆症(dementia)之分類

1. **老年癡呆症** (Senile dementia)

2. 阿茲海默氏症 (Alzheimer’s disease)

3. 腦血管性癡呆症

4. 假性癡呆 (由憂鬱症、甲狀腺功能低下、肝、腎功能衰竭引起的)

老年癡呆症
(Senile dementia)

- 係指一群65歲以上罹患漸進性智能減退之老年人
  - 記憶能力障礙
  - 語言能力障礙
  - 情緒失常
  - 個人居家生活能力失常
  - 社會群體關係失常

發現

Alzheimer's disease

- 1906年：德國神經學家 Alois Alzheimer

  →失智婦女的腦部切片

  – 神經纖維纏結（neurofibrillary tangle）
    - Tau protein
  – 老年斑（senile plaque）
    - ß-amyloid
  – 神經凋亡 (neuronal apoptosis)

阿茲海默症的流行病學

一. 根據經建會統計2010年台灣65歲以上老年人口已達247萬人(佔總人口10.7 %)

二. WHO: 當老年(65歲以上)人口佔總人口數7 %時，稱老齡化社會

三. 台灣失智症的盛行率在65歲以上的老年人為2.4~5.0% (5.9~12.3萬癡呆症病人)

四. 阿茲海默症約佔癡呆症病人的60% (台灣阿茲海默症的病人估計有3.5~7.3萬人)

癡呆症與健忘症

- 進行性健忘症（anterograde amnesia）
  - 對剛學習之事務無法記得
  - 65歲以下之癡呆症
- 退行性健忘症（retrograde amnesia）
  - 對以前經驗之事務遺忘
  - 65歲以上之癡呆症

學習記憶之定義

一. 學習之定義：

個體對新經驗或行為之獲得(acquisition)及發展。

二. 記憶之定義：

經學習獲得之經驗或行為的保持(consolidation)及再現(retrieval)。

記憶之分類

1. 貯存時間長短
   1) 感官記憶：0.25 ~ 2 秒
   2) 短期記憶：20 秒內
   3) 中長期記憶：數分鐘至數年
   4) 永久記憶：數十年至終生
2. 依過程
   1) 學習獲得（Learning acquisition）
   2) 記憶鞏固（Memory storage）
   3) 記憶再現（Memory retrieval）
   4) 再學習（Reacquisition）

記憶力之動物模型研究

1. 典型條件學習研究模式（classical conditioning learning）
   1) 食物、胃液分泌及搖鈴（搖鈴及胃液分泌）研究模式
   2) 吹氣、眨眼及搖鈴（眨眼及聲音連結）研究模式

2. 操作條件學習研究模式（operant conditioning learning）
   1) 懲罰性學習（主、被動）研究模式
   2) 報償性學習（八臂式迷宮）研究模式
   3) 空間性學習（水迷宮）研究模式

主動迴避學習反應
Active avoidance

- 實驗儀器：Active avoidance computerized system
- 訓練條件：
  - 適應 30 秒鐘後，每次先給聲光 3 秒鐘後，電擊（0.8 mA）3秒
  - 每次測驗間隔 15 秒
  - 連續測驗 20 次，連續訓練 5 天
  - 7天後進行測定

主動迴避學習反應評估項目

- 迴避（avoidance）次數
  - 聲光後稱「迴避」
  - 迴避次數越多，表學習能力越佳
- 逃避（escape）次數
  - 聲光、電後稱「逃避」
  - 逃避次數越少，表學習能力越佳

被動迴避學習
Passive Avoidance Learning

- 適應期
  - 訓練前一天，將大鼠置於實驗室兩小時，再置入實驗箱內，待進入暗室後，置留10秒
- 訓練期
  - 置入明室，待進入暗室後，關閉閘門，並於底板通以電流 (1 mA，2 sec)，電刺激10秒後，自暗室取出
- 測定期
  - 24小時後，再將大鼠置入明室，記錄在明室之滯留時間 (Step-through latency)
- 評定標準
  - 明室滯留時間超過5分鐘，則稱學習記憶能力正常

(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)

八臂式迷宮

- ❑ 利用飲食控制後食物之引誘，使大鼠在八臂選擇以獲取食物之攝食學習行為
- ❑ 評估標準
  - ➢ 選擇正確臂及錯誤臂次數
  - ➢ 完成所花時間

水迷宮（Water maze）

- 空間性學習模式
- 利用不安全情緒，使大鼠在空間性水槽內尋找安全浮板，以獲取安全之學習行為
- 本方法因無相對方位，最為複雜
- 評估標準
  - 游泳路徑
  - 完成所花時間

智能障礙動物研究模型

一.使用藥物形成學習記憶障礙

※ 造成學習獲得障礙

Scopolamine :cholinergic muscarinic antagonist

p-chloroamphetamine : serotonergic releaser

※ 造成長期記憶鞏固障礙

Cycloheximide : protein synthesis inhibitor

※ 造成記憶再現障礙

Apomorphine : dopamine receptor agonist (high dose)

智能障礙動物研究模型

二.使用類澱粉樣蛋白Amyloid β-peptide 造成擬似阿茲海默氏症之神經誘導模式

三.雙側頸動脈結紮造成腦缺血癡呆動物模式

四.遺傳性早老小鼠(Senescence-accelerated mouse; SAM)模式

五.退化性癡呆基因轉殖鼠

智能增進劑(cognitive enhancers) 之定義

（Giurgea. *Actual Pharmacol* 1972）

1. 增強學習記憶作用
2. 促進大腦神經之連結及資訊儲存作用
3. 保護大腦及防止腦部缺陷作用

智能增進劑之作用機制

（Gouliaev. *Brain Res Rev* 1994）

1. 活化腦內神經傳遞物質（Ach）
2. 活化周邊神經系統，特別是交感神經系統
3. 活化腎上腺機能，特別是下視丘—腦下垂體—腎上腺軸
4. 改善腦血流及其代謝

智能障礙與腦內乙醯膽鹼之關係

- 正常人給予cholinergic antagonist (scopolamine) 可產生老年智能障礙之症狀。

  (Drachmann & Leavitt, Science, 1974)

- Scopolamine
  - cholinergic muscarinic receptor antagonist
  - 減少腦內cortex、hippocampus、striatum區域之acetylcholine 濃度，降低cholinergic system之活性
  - 產生擬似老年智能障礙之腦內代謝缺陷。

  (Smith, Brain Res Rev, 1988)

學習獲得與scopolamine

(Elord et al., *Pharmacol Biochem Behav,* 1988)

1. 乙醯膽鹼蕈菌類接受器拮抗劑，降低中樞乙醯膽鹼活性。
2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症（Anterograde amnesia）。

補益劑・智能增進劑

一. 以補益藥為主組成，具有補益人體氣血陰陽不足，治療各種虛證的方劑。

二. 人體老化學習記憶之減退，係因氣血陰陽不足而產生。

三. 因此本研究選用補益劑探討其對智能增進之有效性。

補益劑

1. 補氣劑：補中益氣湯、四君子湯
2. 補血劑：加味歸脾湯、四物湯
3. 補陰劑：六味地黃丸、天王補心丹、左歸丸
4. 補陽劑：腎氣丸、右歸丸

中藥智能增進劑之研究發展(一)

In vivo

- Scopolamine-induced amnesia
- Aβ-induced dementia
- APPsw Transgenic mice

Behavioral measure

Immunohistochemistry

Transmitter assay

In vitro

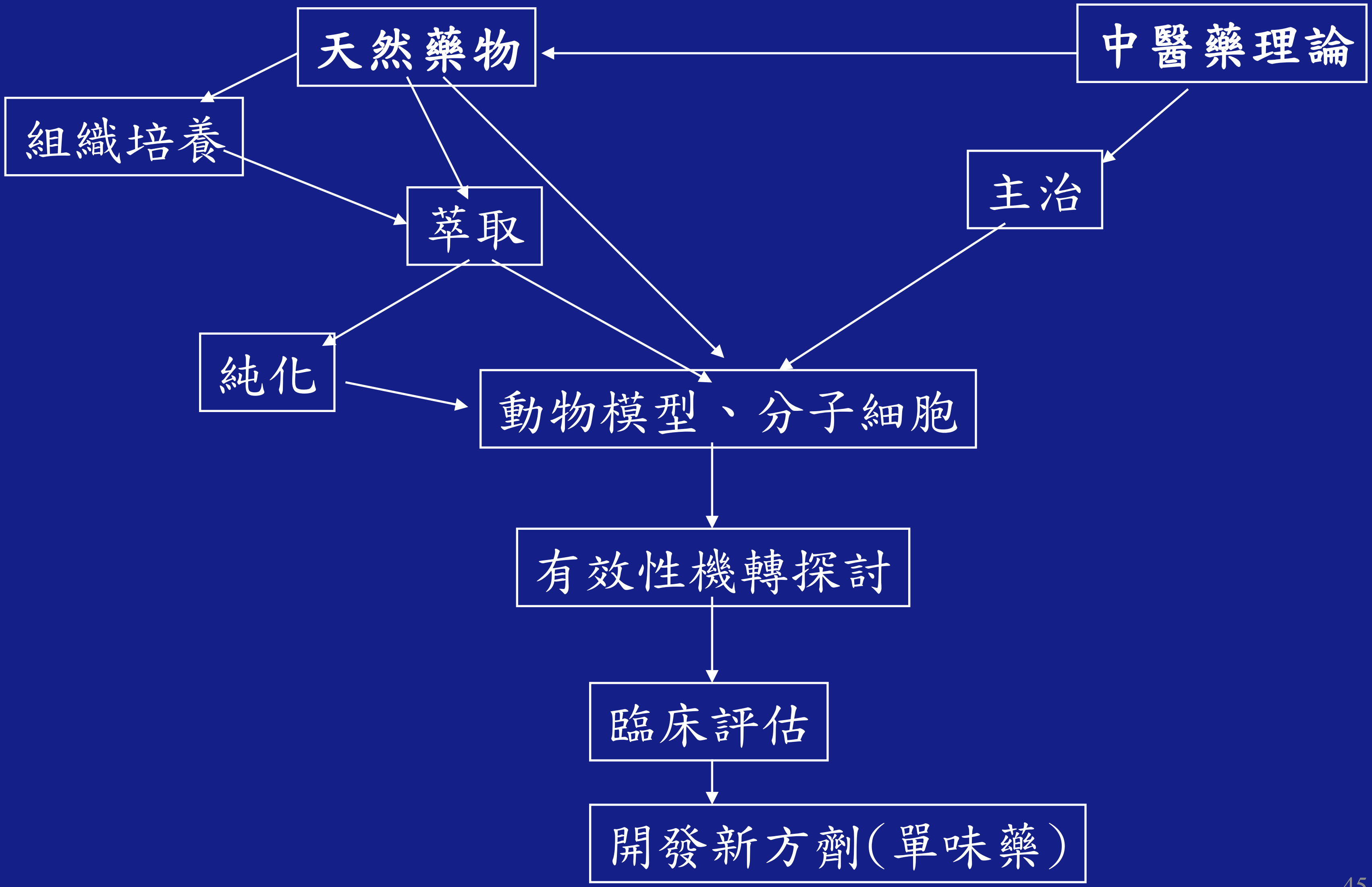
- Scopolamine-treated neuron cells
- Aβ-treated neuronal damage
- APP overexpression or Aβ aggregation

Cell survival

Protein and enzyme assay

Gene expression

中藥智能增進劑之研究發展(二)



Review on experimental research of herbal medicines with anti-amnesic activity

Hsieh Ming Tsuen; Peng Wen Huang; Wu Chi Rei;
Ng Kit Ying; Cheng Chuen Lung; Xu Hong Xi

Planta Medica 2010;76(3):203-17

 46

青年人未來的競爭力在哪?

雁不離群

孤不離眾

報國寺

開口便笑笑古笑今

凡事付之一笑

大肚能容容天容地

於人無所不容

菜根譚 明・洪自誠

- 為天地立心
  為生民立命
  為子孫造福

昔時賢文
自恨枝無葉
莫怨太陽偏

破窯賦・宋 呂蒙正

蜈蚣百足行不及蛇，

家雞翅大飛不及鳥，

馬有千里之程，非人不能自往